

# BREVET D'INVENTION

P.V. n° 907.638

N° 1.479.209

Classification internationale : C 07 d // A 61 k

## Nouveau sel de codéine et son procédé de préparation.

Société dite : CENTRE D'ÉTUDES POUR L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE résidant en France (Haute-Garonne).

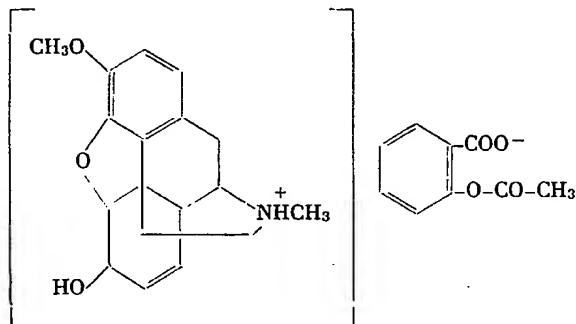
Demandé le 23 août 1962, à 16<sup>h</sup> 17<sup>m</sup>, à Paris.

Délivré par arrêté du 28 mars 1967.

(*Bulletin officiel de la Propriété industrielle*, n° 18 du 5 mai 1967.)

(*Brevet d'invention dont la délivrance a été ajournée en exécution de l'article 11, § 7, de la loi du 5 juillet 1844 modifiée par la loi du 7 avril 1902.*)

La présente invention a pour objet un nouveau sel de codéine : l'acétylsalicylate de codéine de formule développée :



Ce sel a un poids moléculaire de 479,48 et un point de fusion de 92,94 °C. Il est soluble dans l'eau, le chloroforme et l'alcool éthylique, insoluble dans l'éther sulfurique. Le pH de sa solution aqueuse à 1 %, déterminé par potentiométrie, est voisin de 4,7.

L'acétylsalicylate de codéine (ou acétylsalicylate de méthylmorphine) est utilisable comme intermédiaire dans la synthèse de nouveaux composés actifs. Il jouit par ailleurs en lui-même de propriétés thérapeutiques.

L'invention a également pour objet un procédé de préparation de l'acétylsalicylate de codéine. Ce procédé est remarquable notamment en ce qu'il consiste à faire réagir des quantités sensiblement équimoléculaires d'acide acétylsalicylique et de codéine base.

La réaction est avantageusement effectuée par mise en contact de solutions des deux réactifs dans un même solvant, tel l'alcool éthylique.

La réaction s'opérant de manière satisfaisante à température ambiante, il n'y a pas intérêt à chauffer. L'acétylsalicylate de codéine formé peut être

précipité du milieu réactionnel par addition d'un solvant miscible au milieu réactionnel mais ne dissolvant pas l'acétylsalicylate de codéine, tel l'éther sulfurique.

Bien entendu l'invention ne comprend pas les nouveaux composés décrits lorsqu'ils sont utilisés comme composition pharmaceutique ou remède, et elle n'est pas limitée aux modes de mise en œuvre décrits qui n'ont été donnés qu'à titre d'exemples.

L'exemple suivant, nullement limitatif, illustre ce procédé.

*Exemple.* — Dans 200 ml d'alcool éthylique absolu, on dissout d'une part, une mole d'acide acétylsalicylique et, d'autre part, dans la même quantité d'alcool absolu, on dissout une mole de codéine base.

Les deux solutions ainsi obtenues sont mélangées et l'on constate alors une très légère élévation de température du fait de la neutralisation de l'acide par la base. On ajoute alors 100 ml d'éther sulfurique rigoureusement anhydre et l'on porte l'ensemble dans un exciseur.

On abandonne sous vide pendant 48 heures et la mousse ainsi obtenue est broyée à l'abri de la lumière et de l'humidité. On obtient une poudre microcristalline blanc à blanc crème, hygroscopique et que l'on conserve dans des récipients en verre jaune.

L'acétylsalicylate de codéine ainsi préparé peut être caractérisé par des réactions d'identification; en particulier par les réactions des acétates, des salicylates, de la codéine, des amines tertiaires, de la fonction alcool secondaire, etc.

Sa pureté peut être vérifiée par son titre en azote qui doit correspondre à la valeur théorique de 2,92 %. Par ailleurs, le résidu d'incinération doit être nul ou au plus égal à 0,1 %.

Enfin, le dosage de l'acétylsalicylate de codéine peut être avantageusement effectué par spectrophotométrie.

tométrie, du fait de la réaction colorée que donne ce composé en présence d'une solution aqueuse diluée de chlorure ferrique.

Ainsi qu'indiqué ci-dessus, l'acétylsalicylate de codéine présente des propriétés thérapeutiques, qui peuvent être mises à profit en médecine humaine. Cela découle d'une étude toxicologique et pharmacologique dont les résultats sont résumés ci-dessous.

L'étude toxicologique a permis de constater les faits suivants :

Chez la souris, la DL 50/24 heures de l'acétylsalicylate de codéine est de 0,330 g/kg quand il est administré par voie buccale et de 0,190 g/kg quand il est administré par voie intrapéritonéale;

Chez le lapin, la DL 50/24 heures est de 0,325 mg/kg par voie buccale, de 0,049 g/kg par voie intraveineuse.

L'étude pharmacologique a permis de mettre en relief, entre autres, les propriétés suivantes :

L'acétylsalicylate de codéine est doué d'une activité anti-inflammatoire mise en évidence chez le rat d'après la méthode classique de Buttle et coll. (Nature, 1957, 179, 629) ;

Il est doué d'une action antalgique importante. Cette propriété a été mise en évidence chez le lapin par la technique de l'excitation de la pulpe dentaire (Cheymol et coll. Thérapie, 1959, XIV, 350-380) et chez la souris par le test de la chaleur (Ben Bassat et Coll., Arch. Int. Pharm. 1959, 122, 3-4, 434) ;

Il possède une action anti-pyrétique mise en évidence, chez le lapin, par la méthode de Hazard qui a pour but de provoquer une hyperthermie expérimentale.

L'acétylsalicylate de codéine est également caractérisé comme sédatif de la toux et comme modificateur des sécrétions bronchiques. Il ne donne pas lieu au phénomène d'accoutumance.

Bien entendu, l'invention n'est pas limitée aux modes de mise en œuvre décrits qui n'ont été donnés qu'à titre d'exemples.

#### RÉSUMÉ

L'invention a principalement pour objets :

I. A titre de produit industriel nouveau : l'acétylsalicylate de codéine.

II. Un procédé de préparation de l'acétylsalicylate de codéine, remarquable notamment par les caractéristiques suivantes considérées séparément ou en combinaisons :

1° Il consiste à faire réagir des quantités sensiblement équimoléculaires d'acide acétylsalicylique et de codéine;

2° La réaction est effectuée par mise en contact de solutions des deux réactifs dans un même solvant, tel l'alcool éthylique;

3° L'acétylsalicylate de codéine formé est précipité du milieu réactionnel par addition d'un solvant miscible au milieu réactionnel mais ne dissolvant pas l'acétylsalicylate de codéine, tel l'éther sulfurique.

Société dite :  
CENTRE D'ÉTUDES  
POUR L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

Par procuration :  
Cabinet LAVOIX